

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-43471

(43) 公開日 平成5年(1993)2月23日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/725	A C B	8314-4C		
9/20	B	7329-4C		
9/28	A	7329-4C		
9/48	C	7329-4C		
47/32	D	7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数7(全13頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平4-13943	(71) 出願人	590006228 アルファ ワツセルマン ソシエタ ベル アチオニ イタリア共和国、65020 アラツノ スカ ロ (ベスカラ)、コントラーダ サント エミジオ (番地なし)
(22) 出願日	平成4年(1992)1月29日	(72) 発明者	マンリオ クリストホーリ イタリア共和国、40127 ボローニヤ、ピ ア エーデューセ、14
(31) 優先権主張番号	B 0 9 1 A 0 0 0 0 2 4	(74) 代理人	弁理士 朝日奈 宗太 (外2名)
(32) 優先日	1991年1月30日		
(33) 優先権主張国	イタリア (I T)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経口吸収可能なグリコサミノグリカン含有する製剤

(57) 【要約】

【目的】 抗凝血、線維素溶解性、抗血栓または抗リポタンパク過剰血症活性を有するグリコサミノグリカンが、十二指腸および小腸において吸収可能となる経口製剤およびその製造法を提供する。

【構成】 胃液耐性のある腸溶性フィルムによりコーティングされており、治療上有効な量のグリコサミノグリカン、糊料および界面活性剤を含有する製剤であって、グリコサミノグリカン、糊料および界面活性剤を含有する親液性物質を含有し、既知の方法で調製される経口製剤を非保護的フィルムによりコーティングし、ひき続き胃液耐性のある腸溶性フィルムでコーティングすることを特徴とする製造法により製造される。

BEST AVAILABLE COPY

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 胃液耐性のある腸溶性フィルムでコーティングされ、治療上有効な量のグリコサミノグリカンと糊料および界面活性剤からなる親液性物質を含有する経口用製剤。

【請求項2】 製剤が錠剤、カプセルおよび糖衣錠から選ばれることを特徴とする請求項1記載の製剤。

【請求項3】 製剤がヘパリンおよびそのアルカリもしくはアルカリ土類塩、低分子量ヘパリンの画分、デルマタン硫酸およびその低分子量画分ならびにスロデキシドとして知られるグルクロニルグリコサミノグリカン硫酸から選ばれるグリコサミノグリカンを25~250mg 含有すること、胃液耐性のある腸溶性フィルムが、セルロースアセテート、メタクリル酸およびメタクリル酸エステルの種々の割合での共重合体、ポリビニルアセトフタレートおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートから選ばれるコーティング物質ならびにジエチルフタレート、トリアセチン、ポリエチレングリコールおよびアセチル化されたモノグリセリドから選ばれる可塑剤からなり、その重量がコーティングされていない製剤の2~10%の間であること、糊料がアラビアガム、トラガントガム、キサンタンガム、ペクチン、デンプン、カラギーナン、アルギネート、カゼイン、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシポリメチレン、水素添加ヒマシ油、酸化アルミニウムのモノステアリン酸塩から選ばれることおよび界面活性剤が胆汁酸のアルカリ塩、有機カルボン酸および有機硫酸のアルカリ塩、硫酸アルキルおよび硫酸アリールのアルカリ塩、天然起源のリン脂質、単糖および二糖類と脂肪酸とのエステル、ポリオキシエチレンアルコールならびに脂肪酸とポリオキシエチレンアルコールとのエステルから選ばれることを特徴とする請求項1または2記載の製剤。

【請求項4】 界面活性剤がコール酸ナトリウム、グリコール酸ナトリウム、タウロコール酸ナトリウム、ラウロイルサルコシナトリウム、卵のレシチン、ダイズのレシチン、サッカロースモノバルミテートおよびポリソルベートから選ばれることを特徴とする請求項3記載の製剤。

【請求項5】 a) 加熱および攪拌下で蒸留水に糊料を溶解し、そののちに界面活性剤を溶解し、えられる溶液を冷却し、グリコサミノグリカンを含有する水溶液を加え、そのえられる溶液を凍結乾燥すること、  
b) 前記親液性物質を含有し、既知の方法で調製される経口用製剤を、95%エチルアルコールおよび水が22:1(体積比)の混合液にヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール6000、酸化チタンおよびタルクを含有する懸濁液を用いてコーティングされてい

2

ない製剤の重量に対して1~5%の重量になるように、コーティングパン中で前記製剤に噴霧することによって第一の非保護性フィルムをコーティングし、ひき続きエチルアルコールおよび水が80:1(体積比)の混合液にひとつもしくは複数のコーティング物質ならびにひとつもしくは複数の可塑剤を含有する溶液を、コーティングされていない製剤の重量に対して2~10%の重量になるように製剤にコーティングパンで噴霧することによって、胃液耐性のある腸溶性フィルムをコーティングすることからなる、胃液耐性のある腸溶性フィルムでコーティングされ、治療上有効な量のグリコサミノグリカンと糊料および界面活性剤からなる親液性物質を含有する経口用製剤の製造法。

【請求項6】 血栓症の予防または治療剤に用いる請求項1記載の経口用製剤。

【請求項7】 アテローム硬化症の予防または治療剤に用いる請求項1記載の経口用製剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は経口吸収されうるグリコサミノグリカンを含有する製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 グリコサミノグリカンは動物由来の組織からえられ、異なる方法で硫酸化された多糖類の不均一の混合鎖によって作られ、数千および数万ダルトンからなるかなり広い範囲の分子量を有する天然起源の産物である。

【0003】 ヘパリンはそれらのうちで最もよく知られており、おもに種々の方法で硫酸化されたD-グルコサミンおよびL-イーズロン酸もしくはD-グルクロン酸を含有するユニットによって作られ、約6,000~30,000ダルトンの間の範囲からなる分子量を有し、ナトリウム、カリウム、カルシウムまたはマグネシウム塩の形で一般的に抗凝血薬および抗血栓薬として用いられている。

【0004】 より少ない重合度で、約1,500~8,000ダルトンからなる分子量を有し、ヘパリンのような治療に関する特性を有する誘導体である低分子量ヘパリンは酵素的もしくは化学的処理によってえられる。

【0005】 コンドロイチン類は、動物由来の組織から抽出されるグリコサミノグリカンのうちの別の種類であり、それらのうちのひとつに以前からコンドロイチン硫酸Bとして知られている、抗血栓および抗リポタンパク過剰血症活性を有するデルマタン硫酸がある。

【0006】 デルマタン硫酸からもまた約2,000~8,000ダルトンの低分子量画分を、ヘパリンのばあいと同様にえることができる。

【0007】 スロデキシド(sulodexide)(国際一般名(International Non-proprietaryName))の名で知られ、抗血栓および/または抗アテローム硬化症活性を有するグルクロニルグリコサミノグリカン硫酸(glucuronidylgly

cosaminoglycan sulfate)はこの種の薬物に関連する別の物質である。

【0008】これらのグリコサミノグリカンのすべては、ナトリウム、カリウム、カルシウムまたはマグネシウムのようなアルカリまたはアルカリ土類金属の塩の形として、血栓および/またはアテローム硬化が原因の多くの疾患の予防または治療について広く研究された。にもかかわらず、これらの治療上の用途は、これらの塩の経口吸収がまれなためにももに非経口路によって投与されるということにより制限されている。

【0009】アテローム硬化症および/または血栓症の予防または治療においてグリコサミノグリカンが有する治療に関するきわだった重要性のために、これらの経口の生物学的利用能を増加するのに適したアジュバンド物質、誘導体または製剤を見い出そうとかなりの間鋭意研究が行われてきた。

【0010】初めに、EDTA (ティドパールら、プロシーディング オブ ザソサイエティ フォア エクスベリメンタル バイオロジー アンド メディシン(Tidball et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 713 ~715(1962))参照)、ジメチルスルホキシドおよびジエチルスルホン(コー ティー ワイ、カナディアンジャーナル オブ バイオケミストリー(Koh T. Y., Can. J. Biochem., 47, 951 ~954(1969))参照)、ニトリロトリ酢酸(ジャレットら、スランボウシスエト ダイアシシス ヘモロジカ(Jarret et al., Thromb. Diath. Haemorrh., 25, 187 ~200(1971))参照)またはクエン酸(スー ティー ケイら、カナディアン ジャーナル オブ フィジオロジー アンド ファーマコロジー(Sue. T. K. et al., Can. J. Physiol. Pharmacol., 54 (4), 613 ~617(1976))参照)のようなアジュバンド物質をヘパリン水溶液に加えることによって問題を解決することが試みられた。

【0011】エンゲル アール エイチ(Engel R. H.)およびリッジ エス ジェイ(Riggs J. J.)はヘパリン、植物油およびイオン性もしくは非イオン性界面活性剤の水溶液によって作られる乳濁液を実験動物の十二指腸に直接導入することによってヘパリンの経口吸収の改善を試みた(ジャーナル オブ ファーマシューティカルサイエンス(J. Pharm. Sci., 58, 706~710 and 1372~1375(1969)))。

【0012】ベルギー特許第827595号公報およびイギリス特許第1563161号公報には陰イオン性界面活性剤の存在する油状媒体中におけるグリコサミノグリカンの無水懸濁液製剤が記載されており、ラットにおけるそれらの吸収が十二指腸内投与によって示されている。

【0013】別の方法としては、米国特許第3506642号および同第3577534号公報に報告されているように、アミンのような弱塩基性の有機物質またはアミドもしくはアミノ酸のような両性物質と塩や複合体を形成させるこ

とであった。

【0014】さらに最近になって、グリコサミノグリカン用のピヒクルとしてのリポソームに基づいた適切な製剤処方を用いることによって(マサハル ウエノら、ケミカル アンド ファーマシューティカル プラチン(Masaharu Ueno et al., Chem. Pharm. Bull., 30, (6), 2245 ~2278(1982)、ベルギー特許第860011号公報およびフランス特許第2492259号公報参照)、または第4級アンモニウム塩基といくつかの複合体を形成させることにより(国際公開公報WO85/05362号明細書、米国特許第4510135号および同第4654327号公報参照)、吸収を改善しようという試みがなされた。

【0015】

【発明が解決しようとする課題】これらのすべての試みにもかかわらず、よりよい生物学的利用能を与えられたグリコサミノグリカンを含む新しい種類の経口製剤を見い出す必要性が依然としてある。

【0016】

【課題を解決するための手段】本発明は胃液耐性のある腸溶性フィルムでコーティングされ、治療上有効量のグリコサミノグリカンと糊料および界面活性剤からなる親液性物質を含む経口用製剤に関する。

【0017】また、本発明はa)加熱および攪拌下で蒸留水に糊料を溶解し、そののちに界面活性剤を溶解し、えられる溶液を冷却し、グリコサミノグリカンを含む水溶液を加え、そのえられる溶液を凍結乾燥すること、

b)前記親液性物質を含む、既知の方法で調製される経口用製剤を、95%エチルアルコールおよび水が22:1(体積比)の混合液にヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール6000、酸化チタンおよびタルクを含む懸濁液を用いてコーティングされていない製剤の重量に対して1~5%の重量になるように、コーティングパン中で前記製剤に噴霧することによって第一の非保護性フィルムをコーティングし、引き続きエチルアルコールおよび水が80:1(体積比)の混合液にひとつもしくは複数のコーティング物質ならびにひとつもしくは複数の可塑剤を含む溶液を、コーティングされていない製剤の重量に対して2~10%の重量になるように製剤にコーティングパンで噴霧することによって、胃液耐性のある腸溶性フィルムをコーティングすることからなる前記製剤の製造法に関する。

【0018】

【実施例】本発明はこの課題に対して理にかなった解決策を構成している。すなわち、胃液耐性のある腸溶性フィルムでコーティングされており、グリコサミノグリカンと糊料および界面活性剤との混合物からなる親液性物質(Iyophilisate)を含む経口投与ができる製剤、たとえば錠剤、カプセルまたは糖衣錠が、ヒトで行なわれた線維素溶解活性テストにより示されるように、胃液を

5

通過しても変化せず、そののち、十二指腸および小腸で崩壊し、親液性物質の中の糊料および界面活性剤の存在により吸収が助けられるグリコサミノグリカンを放出することを見出したのである。

【0019】胃液耐性のある腸溶性フィルムでコーティングされ、治療上有効な量のグリコサミノグリカン、糊料および界面活性剤からなる親液性物質を含有する経口用製剤が本発明の目的である。

【0020】本発明の実施に好ましい経口用製剤は、錠剤、カプセルおよび糖衣錠である。

【0021】前記製剤をえる製法および血栓症および／またはアテローム硬化症の予防または治療剤もまた本発明の目的である。

【0022】本発明の目的はグリコサミノグリカンの経口吸収の改善である。これにより、主に非経口路（この種の処理により、実際の心理的な性質の厄介かつ不利な問題が、おもに長期投与においてもたらされる）を通して治療に用いられているこの種類の薬物の、抗凝血活性、線維素溶解活性、抗血栓活性、抗アテローム硬化活性、抗リポタンパク過剰血症活性の最も良好な薬効を、  
30 経口投与法によって与えることができるようになった。

【0023】本発明はグリコサミノグリカンの安定性および吸収を助ける以下の2つの因子が同時に存在することにもとづいている。

【0024】a) 活性成分が胃液を通過しても変化しえないようにする製剤の胃液耐性のある腸溶性コーティング。胃液中のグリコサミノグリカンはあまり安定ではなく、きわめて吸収性が低いため、十二指腸および小腸中に放出されなければならない。十二指腸および小腸の中ではグリコサミノグリカンは安定でよりよく吸収され  
30 うる。

【0025】b) グリコサミノグリカンを含有する親液性物質中における糊料および界面活性剤の存在。これらはグリコサミノグリカンとともに放出され、十二指腸および小腸で活性成分の吸収をかなり助ける。

【0026】これらの2つの因子によって生じる総合的な結果として、ヒトで行なわれたいくつかの線維素溶解テストによってはっきり示されているように、グリコサミノグリカンのすぐれた生物学的利用能がもたらされる。

【0027】えられた実験データにより本発明に記載されている製剤のヒトでの経口吸収がはっきりとわかる。したがって血栓症および／またはアテローム硬化症の予防または治療にこれらの製剤の経口投与による使用が可能であることを示している。

【0028】本発明において、治療上好ましい投与量はグリコサミノグリカンとして25~250 mgである。

【0029】活性成分としてグリコサミノグリカンを含み、吸収の補助物質として糊料および界面活性剤をともに含む親液性物質の調製は本発明の経口投与のための製  
50

6

剤の製造の第一ステップである。糊料を蒸留水中で加熱下撹拌しながら溶かし、続いて界面活性剤を溶かす。溶液を室温まで冷やしたのち、グリコサミノグリカンの水溶液を加え、えられる溶液を凍結乾燥し、えられた親液性物質を粉砕する。

【0030】治療活性を有するすべてのグリコサミノグリカンは本発明に用いることができる。ヘパリンならびにそのアルカリ塩およびアルカリ土類塩、既知の酵素的または化学的脱重合法によってえられる低分子量ヘパリンの画分、デルマトン硫酸およびその低分子量画分およびスロデキシド（国際一般名）の名で知られるグルクロニルグリコサミノグリカン硫酸がそれらのうちで好ましい。

【0031】本発明では多くの糊料が好都合に用いられることができる。それらは多くの化学的な種類、たとえば修飾されたまたは修飾されない天然のポリマー、カルボキシポリマーおよびビニルポリマー、脂肪酸エステル、アルミニウム酸化物および無水ケイ酸に関係している。本発明で好ましいものは、天然ポリマーからえられるアラビアゴム、トラガントゴム、キサンタンガム、ベクテン、デンプン、カラギーナン、アルギン酸塩、ゼラチンおよびカゼイン、修飾された天然ポリマーからえられるヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびカルボキシメチルセルロース、ビニルポリマーからえられるポリビニルピロリドンおよびポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマーであるカルボキシポリメチレンからえられるカルボポール（(Carbopol)登録商標 グッドリッチ(Goodrich)社（アメリカ）製）、脂肪酸エステルからえられるクチナ（(Cutina)登録商標 ヘンケル(Henkel)社（ドイツ）製）HRと名付けられている水素添加ヒマシ油およびアルミニウム酸化物からえられる酸化アルミニウムのモノステアリン酸塩(aluminium oxide monostearate)である。

【0032】胆汁酸のアルカリ塩、有機カルボン酸および有機スルホン酸のアルカリ塩ならびに硫酸アルキルおよび硫酸アリーのアルカリ塩のような陰イオン性界面活性剤、天然起源のリン脂質、植物および動物由来のレクテンならびにベタインのような両性界面活性剤および単糖および二糖類と脂肪酸とのエステル、ポリオキシエチレンアルコールならびに脂肪酸とポリオキシエチレン酸とのエステルのような非イオン性界面活性剤が界面活性剤として好都合に用いられうる。

【0033】本発明において好ましい界面活性剤はコール酸ナトリウム、グリコール酸ナトリウム、タウロコール酸ナトリウム、ラウロイルサルコシンナトリウム、卵のレシチン、ダイズのレシチン、サッカロースモノバルミテートおよびトウィーン（(Tween)登録商標 インペリアル ケミカル インダストリーズ(Imperial Chemical Industries)社（イギリス）製）80として知られるポ  
50

リソルベートがある。

【0034】前記の親液性物質を含有する経口用の胃液耐性のある腸溶性製剤の調製は製造の第二ステップである。

【0035】前記製剤はカプセル、錠剤または糖衣錠の剤型であることができ、それらの顕著な特徴は、活性成分が胃液を通過しても変化せず、十二指腸および小腸領域で溶出し、その結果、そこで糊料および界面活性剤によって活性成分の吸収が助けられることを可能とするような、胃液耐性のある腸溶性フィルムでコーティングされていることである。

【0036】保護フィルムによって覆われていない経口用の種々の剤型は既知の方法で製造される。たとえば錠剤は、活性成分、糊料および界面活性剤を含有する親液性物質をとうもろこしデンプンおよび乳糖のような賦形剤と混合して乾式造粒することによって製造される。このようにしてえられた顆粒は細粒セルロース、網状ポリビニルピロリドン(reticulated polyvinylpyrrolidone)およびステアリン酸マグネシウムのような他の賦形剤とともに混合され、通常の錠剤をえるために圧縮される。

【0037】カプセルは、親液性物質を単独もしくはたとえばミリストール(Myristol)318 (ヘンケル(Henkel)社(ドイツ)製の半合成油)の混合物からなる油状物質のような賦形剤とともに、軟ゼラチンまたは硬ゼラチンカプセルに分け、続いてそれらをしっかりと封じることによって製造される。

【0038】既知の方法でえられた錠剤またはカプセルは胃液からの保護のための処理をうける。このばあい糖衣錠は、錠剤に胃液からの保護のための処理を施したのちに、既知の方法で糖衣された製剤である。

【0039】まず初めに、胃液耐性のある腸溶性フィルムによってコーティングを行なう前に、製剤に胃液耐性のある腸溶性保護フィルムを最適に分布させるための下地として役立つ、非保護性コーティングが行なわれる。

【0040】この非保護性コーティングはコーティングパン中の製剤に、95%エチルアルコールおよび水が22:1(体積比)である混合液中にヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール6000、酸化チタン、およびタルクを含有する懸濁液を噴霧することによって行われる。このばあい、この第一のフィルムの重量はコーティングされていない製剤の重量の1~5%の間である。

【0041】その後、この第一のフィルムを胃液耐性のある腸溶性フィルムでコーティングする。多くのコーティング物質が胃液耐性のある腸溶性コーティングをえるために好都合に用いられうる。本発明に好ましいコーティング物質は酢酸セルロース、オイドラジット((Eudragit)登録商標 レーム ファーマ(Roehm Pharma)社(ドイツ)製)として商業的に知られているメタクリル酸とメタクリル酸エステルの種々の割合での共重合体、

ポリビニルアセトフタレートおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートである。

【0042】胃液耐性のある腸溶性フィルムに最適の弾力性および柔軟性を与えるために、コーティング剤の重量について5~15%の重量からなる可塑剤を加える。本発明に好ましい可塑剤はジエチルフタレート、トリアセチン、ポリエチレングリコール類およびアセチル化されたモノグリセリド類の単独またはそれらの混合物である。

【0043】胃液耐性のある腸溶性フィルムの適用は、ひとつまたは複数のコーティング物質をひとつまたは複数の可塑剤とともにエチルアルコールおよび水80:1(体積比)である混合液に溶解し、コーティングパンにおいて、あらかじめ非保護性コーティングで覆われている製剤にこの溶液を噴霧することにより行われる。このばあい、胃液耐性のある腸溶性フィルムの重量は、コーティングされていない製剤の重量の2~10%である。

【0044】スロデキシドとして知られるグルクロニルグルコサミノグリカン硫酸を活性成分としてそれぞれ100mg含有する、実施例5で製造した二つの錠剤を用いてヒトで行なわれたいくつかの線維素溶解活性テストによってはっきりと示されるように、このようにしてえられた胃液耐性のある腸溶性製剤により、含有するグリコサミノグリカンの吸収が可能となる。それぞれが100mgのスロデキシドを含有する実施例5で製造した二つの胃液耐性のある腸溶性錠剤を、8時間絶食している六人の健康なボランティアに経口で投薬した。血液の採取は錠剤の投薬直前ならびに投薬後0.5、1、2、3、4および6時間に行なわれ、血液の10%体積量の4.3%クエン酸ナトリウム水溶液を添加した。サンプル血液は4500rpmで10分間遠心分離し、スロデキシドの特徴的な活性の一つである線維素溶解活性の評価のため、えられた血漿について以下のパラメータを測定した。

【0045】a) フィブリン平板(fibrin plate) (ハバークート エフラ(Haverkate F. et al.)の方法による)

b) プラスミノゲンアクティベーターインヒビター(濃度)

PAI-1抗原量の測定(オルト ファーマシューティカル コーポレーション(Ortho Pharmaceutical Corporation)社(アメリカ)製の分析キットによる)

c) プラスミノゲンアクティベーターインヒビター(機能テストを用いた活性)

PAI量の測定(オルト ファーマシューティカル コーポレーション製の分析キットによる)

方法a) 主にプラスミノゲンアクティベーターの活性を示す。“プログレス イン ケミカル フィブリンリシス アンド スロンポリシス(Progress in chemical fibrinolysis and thrombolysis)、ジェイ エフ デービッドソン(J. F. Davidson)、エム エム サマ

(M. M. Samama)、ピーシー デスノーヤーズ(P. C. Desnoyers) 編者ら、第1巻、151～157頁、1975年、レイベン プレス、ニューヨーク、アメリカ(Raven Press N.Y. U.S.A.)”に、ハーバークート エフらによって記載されている方法で行なった。ここでは、おもに血漿中のプラスミノゲンアクティベーターを含有するオィグロブリン画分の、ヒトのフィブリン平板での溶解を評価する。

【0046】方法b) プラスミノゲンアクティベーターインヒビターを濃度で示す。ELISA法によって行なった。

【0047】方法c) 色素物質を生ずる、プラスミンのアミドリティック活性(amidolytic activity (アミドリティックはとデンプンを分解する意))の測定に基づき、機能テストによるプラスミノゲンアクティベーターインヒビターの活性を示す。

\*【0048】テストはオルト社製の分析キットに記載されている方法により行なった。

【0049】以下の表1ならびに図1、2および3のグラフにまとめられているテスト結果より、本発明の目的物である製剤のひとつを用いて経口で投薬されたスロデキシドが吸収されることがはっきりとわかる。実際に、テストデータは投薬後1時間ですでにスロデキシドの線維素溶解効果を示している。この効果はきわめて明白であり、テストで行われる最後の採血(6時間)まで続いている。その上、プラスミノゲンアクティベーターインヒビターの値とそれに相当するフィブリン平板でのプラスミノゲンアクティベーターの値の間により相互関係が示されている。

【0050】

【表1】

表 1

時 間 (時)	フィブリン平板の溶解 (mm直径)	PAI-1抗原量 (ng/ml)	PAI機能 (AU/ml)
0	12.9 ± 1.0	14.8 ± 3.0	9.8 ± 2.3
0.5	15.3 ± 0.6	n.d.	8.7 ± 3.1
1	18.9 ± 1.3	9.5 ± 2.6	8.7 ± 3.6
2	16.7 ± 1.1	7.9 ± 2.5	7.2 ± 2.4
3	17.0 ± 1.5	5.6 ± 1.8	5.3 ± 2.0
4	19.4 ± 0.7	5.1 ± 1.4	4.4 ± 1.2
6	18.0 ± 0.7	3.9 ± 0.9	4.1 ± 1.4

(平均値 ± s.e)

n.d. = 測定せず

【0051】また、LD<sub>50</sub>値はラットにおいて>2000mg/kg/osであった。

【0052】本発明に記載した実施例では以下のグリコサミノグリカンを用いた。

【0053】注射用ヘパリンナトリウム:

抗凝血活性 168 I.U./mg

(オボクリン(OPOCRIN)社(イタリア)製)

低分子量ヘパリン: ヨーロッパ特許第0121067号公報に記載されているように酢酸第二銅および過酸化水素の存在下でヘパリンを解重合することによりえられる。

【0054】平均分子量 4500ダルトン

抗凝血活性 46 USP (米国薬局方) /

mg

202 I.U. AXa /mg

(オボクリン社(イタリア)製)

スロデキシドの名前で知られるグルクロニルグリコサミノグリカン硫酸:

表示 37 I.U. APTT/mg

82 I.U. AXa /mg

(アルファ ワッセルマン エッセ ビ ア(ALFA WASSERMANN S.p.A.)社(イタリア)製)

低分子量デルマトン硫酸:

平均分子量 5600ダルトン

表示 1.4 I.U. APTT/mg

10 I.U. AXa /mg

50 (オボクリン社(イタリア)製)

11

以下の実施例は本発明を説明するためのものであり、本発明はもとよりこれらに限られるものではない。

【0055】実施例1 グルクロニルグリコサミノグリカン硫酸（スロデキシド）を含有する親液性物質  
100mg のキサンタンガムを100ml の蒸留水に入れ、完全に可溶化するまで攪拌下加熱した。続いて250mg のサッカロースモノパルミテートおよび250mg のラウロイルサルコシナトリウムを加え、溶かした。溶液を室温まで冷やし、20ml の蒸留水中に500mg のグルクロニルグリコサミノグリカン硫酸を含有する溶液を加えた。えられた溶液を凍結乾燥し、えられた親液性物質を乳鉢で粉砕した。

【0056】実施例2 低分子量デルマトン硫酸を含有する親液性物質  
200mg のアルギン酸ナトリウムを100ml の蒸留水に入れ、完全に可溶化するまで攪拌下加熱した。続いて1000mg のサッカロースモノパルミテートおよび500mg のラウ\*

## 錠剤の組成

グルクロニルグリコサミノグリカン硫酸	100 mg
サッカロースモノパルミテート	50 mg
ラウロイルサルコシナトリウム	50 mg
キサンタンガム	20 mg
とうもろこしデンプン	93.8 mg
乳糖	81.5 mg
細粒セルロース	300 mg
網状ポリビニルピロリドン	100 mg
ステアリン酸マグネシウム	10 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	14 mg
ポリエチレングリコール 6000	0.8 mg
酸化チタン	3.2 mg
タルク	3.2 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	32 mg
アセチル化されたモノグリセリド	3.2 mg

実施例1で調製された親液性物質220gを用いて1000錠の錠剤をえた。前記親液性物質をとうもろこしデンプンおよび乳糖とともに混合し、混合物を乾式顆粒し、0.8mm のメッシュを有するふるいにかけた。こうしてえられた顆粒を細粒セルロース、網状ポリビニルピロリドンおよびステアリン酸マグネシウムとともに混合し、えられた混合物を打錠にした。錠剤を、95%エチルアルコールおよび水が22:1（体積比）の混合液中にヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール6000、酸化チタンおよびタルクを含有する懸濁液からなる第一

## カプセルの組成

グルクロニルグリコサミノグリカン硫酸（スロデキシド）	100 mg
サッカロースモノパルミテート	50 mg
ラウロイルサルコシナトリウム	50 mg
キサンタンガム	20 mg
ミリストール	380 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10.5 mg

12

\*ロイルサルコシナトリウムを加え、溶かした。溶液を室温まで冷やし、20ml の蒸留水に2000mg の低分子量デルマトン硫酸を含有する溶液を加えた。えられた溶液を凍結乾燥し、えられた親液性物質を乳鉢で粉砕した。

【0057】実施例3 ヘパリンナトリウムを含有する親液性物質

実施例1のグルクロニルグリコサミノグリカン硫酸の相当する量のかわりに500mg のヘパリンナトリウムを用い、実施例1と同様にして前記親液性物質をえた。

【0058】実施例4 低分子量ヘパリンを含有する親液性物質

実施例1のグルクロニルグリコサミノグリカン硫酸の相当する量のかわりに500mg の低分子量ヘパリンを用い、実施例1と同様にして前記親液性物質をえた。

。実施例5 グルクロニルグリコサミノグリカン硫酸（スロデキシド）を含有する胃液耐性のある錠剤

のフィルムを用いて、コーティングパンでコーティングした。続いて、第一のフィルムでコーティングされた錠剤に、エチルアルコールおよび水が80:1（体積比）の混合液中にヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよびアセチル化されたモノグリセリドを含有する溶液を、コーティングパンで噴霧することにより胃液耐性のある腸溶性コーティングを行なった。

【0059】実施例6 グルクロニルグリコサミノグリカン硫酸（スロデキシド）を含有する胃液耐性のあるゼラチンカプセル

13	14
ポリエチレングリコール 6000	0.6 mg
酸化チタン	2.4 mg
タルク	2.4 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	24 mg
アセチル化されたモノグリセリド	2.4 mg

実施例1で調製した親液性物質200gを380gのミリスツール318と混合した。混合物を円筒ミルで均一にし、10号（type10）の軟ゼラチン楕円カプセル1000カプセルに分けた。これらのカプセルを、95%エチルアルコールおよび水が22：1（体積比）の混合液にヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール6000、酸化チタンおよびタルクを含有する懸濁液からなる第一のフィルムを用いて、コーティングパンで第一のコーティン

\*グを行なった。続いて第一のフィルムでコーティングされたカプセルに、エチルアルコールおよび水が80：1（体積比）の混合液にヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよびアセチル化されたモノグリセリドを含有する溶液をコーティングパン中で噴霧することにより胃液耐性のある腸溶性コーティングを行なった。

【0060】実施例7 低分子量デルマトン硫酸を含有する胃液耐性のある硬ゼラチンカプセル

#### カプセルの組成

低分子量デルマトン硫酸	200 mg
サッカロースモノパルミテート	100 mg
ラウロイルサルコシンナトリウム	50 mg
アルギン酸ナトリウム	20 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10.5 mg
ポリエチレングリコール 6000	0.6 mg
酸化チタン	2.4 mg
タルク	2.4 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	24 mg
アセチル化されたモノグリセリド	2.4 mg

実施例2で調製された親液性物質370 gを0号（type 0）の硬ゼラチンカプセル1000カプセルに分け、31%（w/v）のゼラチン水溶液で封をした。そののちに、95%エチルアルコールおよび水が22：1（体積比）の混合液にヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール6000、酸化チタンおよびタルクを含有する懸濁液からなる第一のフィルムを用いて、コーティングパンで第一のコーティングを行なった。続いて第一のフィルム

でコーティングされたカプセルに、エチルアルコールおよび水が80：1（体積比）の混合液にヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよびアセチル化されたモノグリセリドを含有する溶液をコーティングパン中で噴霧することにより胃液耐性のある腸溶性コーティングを行なった。

【0061】実施例8 低分子量ヘパリンを含有する胃液耐性のある糖衣錠

#### 糖衣錠の組成

低分子量ヘパリン	50 mg
サッカロースモノパルミテート	25 mg
ラウロイルサルコシンナトリウム	25 mg
キサンタンガム	10 mg
ともしこしデンプン	17 mg
乳糖	41 mg
細粒セルロース	150 mg
網状ポリビニルピロリドン	50 mg
ステアリン酸マグネシウム	5 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	7 mg
ポリエチレングリコール 6000	0.4 mg
酸化チタン	6.4 mg
タルク	5.8 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	16 mg
アセチル化されたモノグリセリド	1.6 mg
アラビアガム	7 mg
ショ糖	138 mg



15

カルナウパロウ  
白ろう

実施例4で調製された親液性物質110gを用いて1000錠の糖衣錠をえた。前記親液性物質をとうもろこしデンプンおよび乳糖と混合し、えられた混合物を乾式造粒し、0.8mmのメッシュを有するふるいにかけて。えられた顆粒を細粒セルロース、網状ポリビニルピロリドンおよびステアリン酸マグネシウムと混合し、混合物を打錠にした。えらえた錠剤を、95%エチルアルコールおよび水が22:1(体積比)の混合液に7gのヒドロキシプロピルメチルセルロース、0.4gのポリエチレングリコール6000、1.6gの酸化チタンおよび1.6gのタルクを含有する懸濁液にからなる第一のフィルムを用いて、コーティングパンでコーティングした。続いて第一のフィルムでコーティングされた錠剤に、エチルアルコールおよび水が80:1(体積比)の混合液にヒドロキシプロピルメチル\*

## 錠剤の組成

ヘパリンナトリウム	100 mg
サッカロースモノバルミテート	50 mg
ラウロイルサルコシンナトリウム	50 mg
キサンタンガム	20 mg
とうもろこしデンプン	93.8 mg
乳糖	81.5 mg
細粒セルロース	300 mg
網状ポリビニルピロリドン	100 mg
ステアリン酸マグネシウム	10 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	14 mg
ポリエチレングリコール 6000	0.8 mg
酸化チタン	3.2 mg
タルク	3.2 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	32 mg
アセチルモノグリセリド	3.2 mg

実施例3で調製した220gの親液性物質を用いて、実施例5のように錠剤をえた。

【0064】

【発明の効果】本発明により、グリコサミノグリカンが胃の中で溶出せず十二指腸および小腸で溶出し吸収され、グリコサミノグリカンを経口投与により吸収させることが可能になった。すなわち本製剤は経口投与により、抗凝血、線維素溶解、抗血栓、抗アテローム硬化または抗リポタンパク過剰血症活性を示す薬剤として有用

16

0.2 mg  
0.1 mg

\*セルロースフタレートおよびアセチル化されたモノグリセリドを含有する溶液をコーティングパン中で噴霧することにより、胃液耐性のある腸溶性コーティングを行なった。

【0062】こうしてえられた胃液耐性のある腸溶性錠剤に、138gのショ糖、7gのアラビアガム、4.8gの酸化チタンおよび4.2gのタルクを含有する水溶性懸濁液を用いて糖衣コーティングを行ない、そののちに糖衣でコーティングされた錠剤に、クロロホルム中にカルナウパロウおよび白ろうを含有する溶液を用いてつや出しを行なった。

【0063】実施例9 ヘパリンナトリウムを含有する胃液耐性のある錠剤

である。

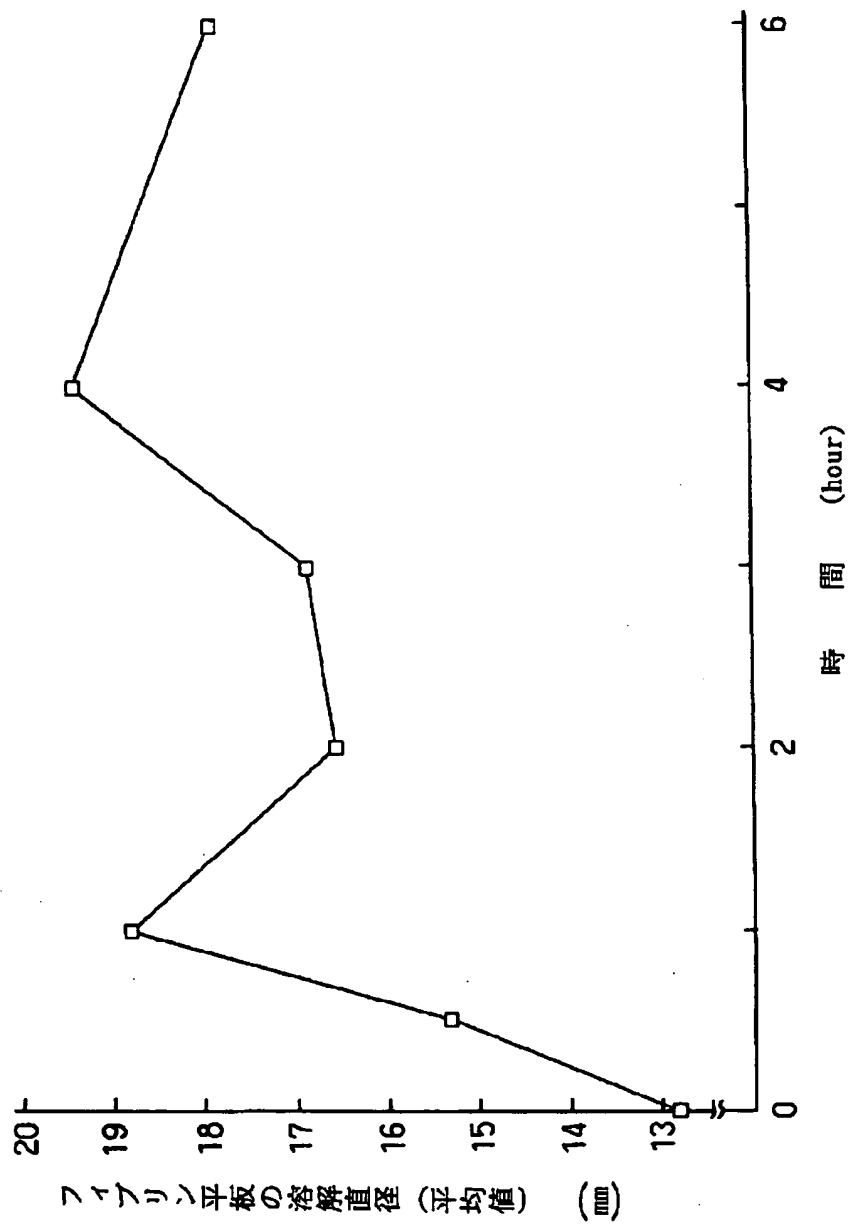
【図面の簡単な説明】

【図1】線維素溶解活性の評価のための方法a)の結果を示すグラフである。

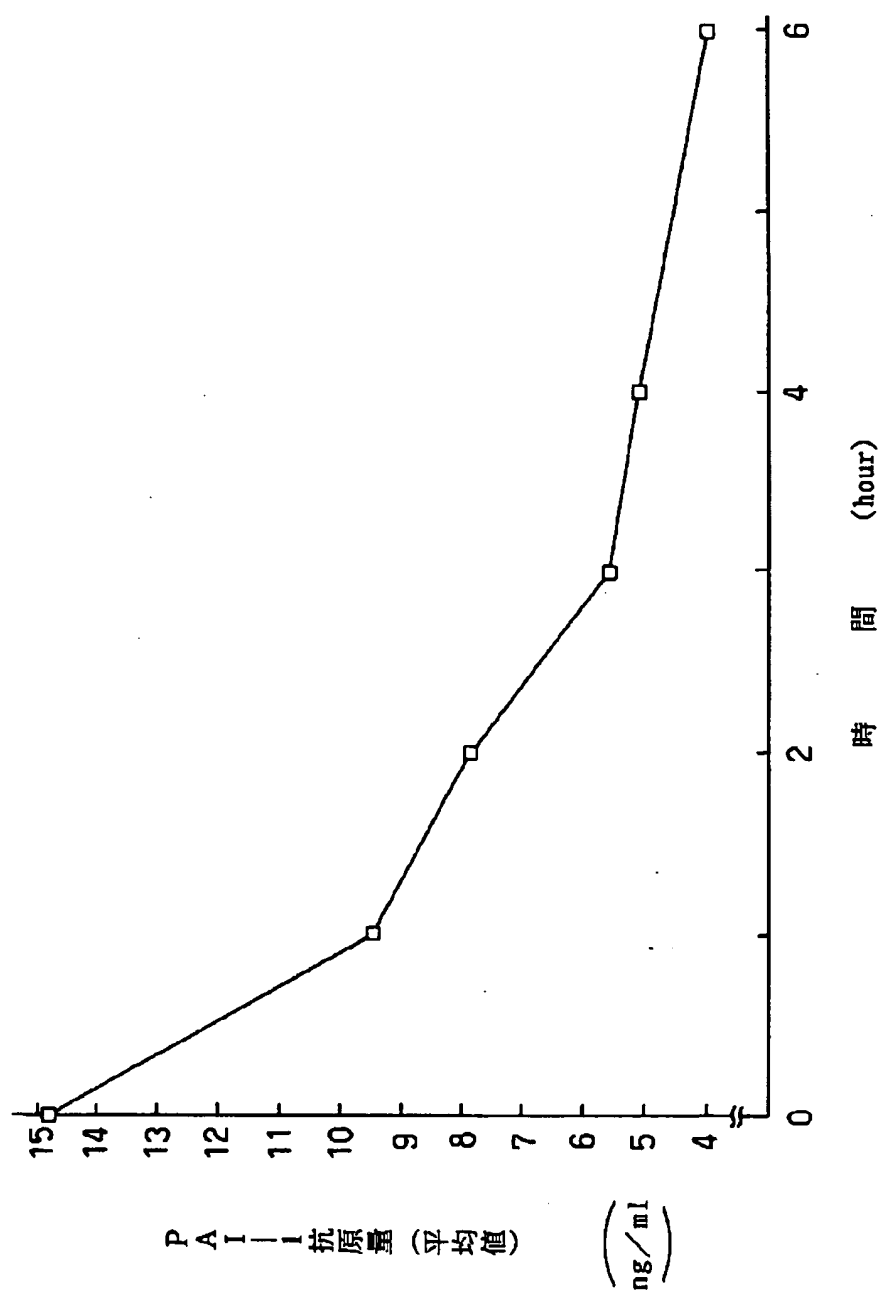
【図2】線維素溶解活性の評価のために方法b)の結果を示すグラフである。

【図3】線維素溶解活性の評価のための方法c)の結果を示すグラフである。

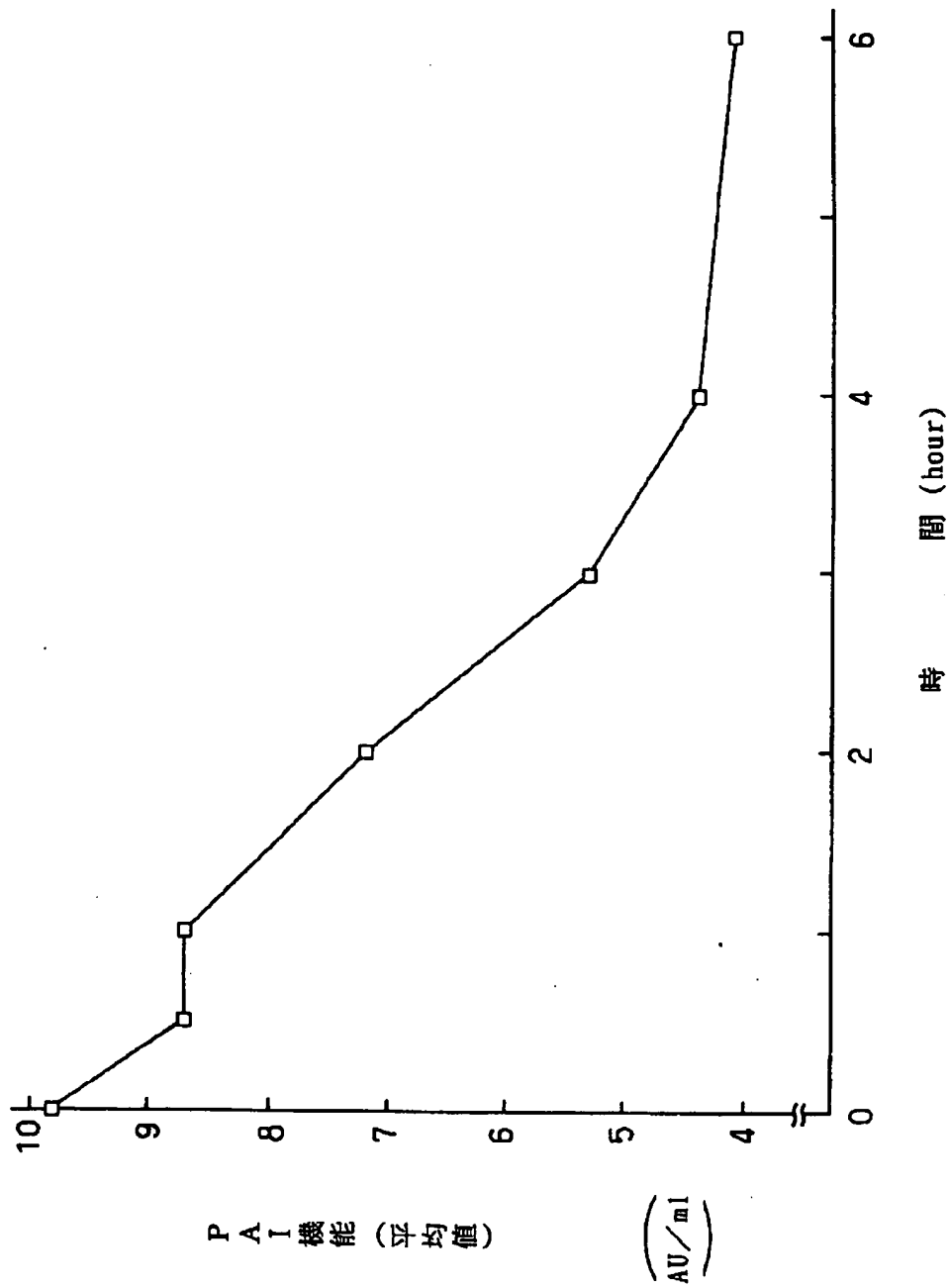
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

A 6 1 K 47/38

識別記号

片内整理番号

F I

技術表示箇所

D 7329-4C

(72)発明者 エジジオ マルキ  
イタリア共和国、40033 カサレツキオ  
ジ レーノ ボローニヤ、ピア ドン エ  
ルコラーニ、3

(72)発明者 レオーネ ガブリエーレ ロチーニ  
イタリア共和国、40133 ボローニヤ、ピ  
アツツアボナツツイ、7

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**